

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 450 742 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91250089.9

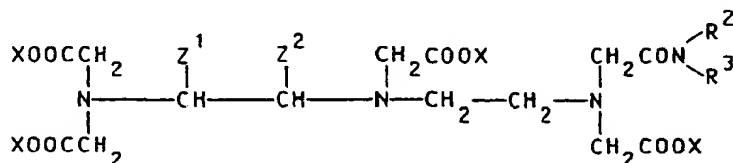
(51) Int. Cl.⁵: **C07C 237/04, C07C 237/12, C07C 309/15, C07C 309/51, A61K 49/00, A61K 49/02, A61K 49/04**

(22) Anmeldetag: 05.04.91

(30) Priorität: 06.04.90 DE 4011684

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.10.91 Patentblatt 91/41(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
Berlin und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
W-1000 Berlin 65(DE)(72) Erfinder: **Gries, Heinz, Dr.**
Helmstedter Str. 19
W-1000 Berlin 31(DE)
Erfinder: **Klieger, Erich, Dr.**
Augsburger Str. 25
W-1000 Berlin 30(DE)Erfinder: **Radüchel, Bernd, Dr.**
Gollanczstr. 132
W-1000 Berlin 28(DE)Erfinder: **Schmitt-Willich, Heribert, Dr.**
Gardeschützenweg 102
W-1000 Berlin 45(DE)Erfinder: **Weinmann, Hanns-Joachim, Dr.**
Westhofener Weg 23
W-1000 Berlin 38(DE)Erfinder: **Vogler, Hubert, Dr.**
Dahlmannstr. 10
W-1000 Berlin 12(DE)Erfinder: **Schuhmann-Giampieri, Gabriele, Dr.**
Marschnerstr. 34
W-1000 Berlin 45(DE)Erfinder: **Conrad, Jürgen, Dr.**
Ahornstr. 28
W-1000 Berlin 41(DE)(54) **DTPA-Monoamide, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung und Verfahren zu deren Herstellung.**

(57) Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

worin

Z¹ und Z²

jeweils für ein Wasserstoffatom oder den Rest

-(CH₂)_m-(C₆H₄)_q-(O)_k-(CH₂)_n-(C₆H₄)₁-(O)_r-R,

worin

m und n die Ziffern 0 - 20,

k, l, q und r die Ziffern 0 und 1 und

R ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls OR¹-substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder eine CH₂COOR¹-Gruppe mit R¹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines C₁-C₆-Alkylrestes

EP 0 450 742 A1

- oder einer Benzylgruppe bedeuten,
- R² für eine durch eine gegebenenfalls mit einem C₁-C₆-Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,
- R³ für ein Wasserstoffatom oder für eine gegebenenfalls durch eine gegebenenfalls mit einem C₁-C₆-Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,
- X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-40, 42-44, 49 oder 57-83 stehen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten Z¹ und Z² für ein Wasserstoffatom steht, daß - wenn n und l jeweils für die Ziffer 0 stehen - k und r nicht gleichzeitig jeweils die Ziffer 1 bedeuten und daß gewünschtenfalls der Rest der Säuregruppen als Ester oder Amid vorliegt, sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide.
- sind wertvolle pharmazeutische Mittel.

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA)-Monoamide, DTPA-monoamid-Komplexe und -Komplexsalze, diese Verbindungen enthaltende Mittel, ihre Verwendung in der NMR-Diagnostik sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Metallkomplexe sind schon zu Beginn der 50er Jahre als Kontrastmittel für die Radiologie in Betracht gezogen worden. Die damals eingesetzten Verbindungen waren aber derart toxisch, daß eine Verwendung beim Menschen nicht in Betracht kam. Es war daher durchaus überraschend, daß sich bestimmte Komplexsalze als ausreichend verträglich erwiesen haben, so daß eine routinemäßige Anwendung am Menschen für diagnostische Zwecke in Erwägung gezogen werden konnte. Als erster Vertreter dieser Substanzklasse hat sich das in der europäischen Patentanmeldung mit der Publikationsnummer 71564 beschriebene Dimethylgluminsalz des Gd DTPA (Gadolinium-III-Komplex der Diethylentriaminpentaessigsäure) als Kontrastmittel für die Kernspintomographie sehr gut bewährt. Es ist unter dem Namen Magnevist^(R) weltweit als erstes NMR-Diagnostikum registriert worden.

Magnevist^(R) ist besonders gut für die Diagnose pathologischer Bereiche (z.B. Entzündungen, Tumore, Infarkte etc.) geeignet. Nach intravenöser Injektion verteilt sich die Verbindung extrazellulär und wird durch glomeruläre Sekretion über die Nieren eliminiert. Eine Passage intakter Zellmembranen und eine extrarenale Ausscheidung werden praktisch nicht beobachtet.

Besonders für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen Magnevist^(R) nur sehr langsam ausgeschieden wird und zum Teil nur mit Hilfe eines Dialysegerätes aus dem Organismus entfernt werden kann, wären Kontrastmittel, die eine zumindest nur teilweise extrarenale Ausscheidung aufweisen, wünschenswert.

Es besteht daher ein Bedarf an NMR-Kontrastmitteln, die ein anderes pharmakokinetisches Verhalten als Magnevist^(R) zeigen.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, derartige Verbindungen und Mittel zur Verfügung zu stellen sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen. Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung erfüllt.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise die gewünschte Eigenschaft zeigen: sowohl renale Ausscheidung als auch Exkretion mit den Faeces nach parenteraler Verabreichung. Überraschenderweise ist die Elimination über die Galle jedoch nicht der einzige extrarenale Ausscheidungsweg: bei NMR-Untersuchungen an Ratten wurde nach intravenöser Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen unerwartet auch eine Kontrastverstärkung des Magen-Darm-Traktes beobachtet, d.h. diese Verbindungen sind sowohl für die organspezifische NMR-Diagnostik des hepatobiliären Systems als auch des Magens geeignet. Die Nieren sowie implantierte Tumore werden ebenfalls kontrastiert.

Überraschenderweise werden die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen auch nach oraler Applikation resorbiert und anschließend hepatobiliär ausgeschieden, d.h. sie sind als orale Leberkontrastmittel geeignet.

Ein derartiges Phänomen wurde bisher von keinem Kontrastmittel für die Kernspintomographie beschrieben. Die Ausscheidung (Sekretion) über den Magen hat den Vorteil, daß eine Abgrenzung abdominalen Strukturen (z.B. Pankreas) vom Gastrointestinal-Trakt mit gleichzeitiger Kontrastverstärkung pathologischer Prozesse (Tumoren, Entzündungen) ermöglicht wird. Eine Darstellung des renalen Systems, der Leber und der Gallenblase und Gallenwege sowie der Lymphknoten kann darüber hinaus auch erzielt werden. Neben der verbesserten Darstellung von Ulci und Magenkarzinomen kann auch eine Überprüfung der Magensaftsekretion mit Hilfe bildgebender Verfahren durchgeführt werden.

Durch die Verwendung der o.g. Verbindungen kann neben der Diagnostik des hepatobiliären Systems - somit sowohl niereninsuffizienten als auch unter gastrointestinalen Erkrankungen leidenden Patienten (mindestens 10 % der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern) geholfen werden. Die meisten dieser Patienten sowie eine große Anzahl von Patienten, bei denen der Verdacht auf eine solche Erkrankung vorliegt, müssen sich diagnostischen Untersuchungen unterziehen. Zur Zeit sind für gastrointestinale Erkrankungen vor allem zwei dafür geeigneter Methoden gebräuchlich: die Endoskopie und die Röntgenstrahl-Diagnostik mit Hilfe von Barium-Kontrastmitteln.

Diese Untersuchungen weisen verschiedene Nachteile auf: sie sind mit dem Risiko der Strahlenbelastung behaftet, trauma-verursachend, mit Unannehmlichkeiten, gelegentlich sogar mit Risiken für den Patienten verbunden und können daher psychologischen Streß hervorrufen. Sie müssen meist wiederholt durchgeführt werden, sind relativ aufwendig durchzuführen, erfordern die aktive Mitarbeit des Patienten (z.B. Einnehmen einer bestimmten Körperhaltung) und sind oft nicht anwendbar bei gebrechlichen und bei Risiko-Patienten.

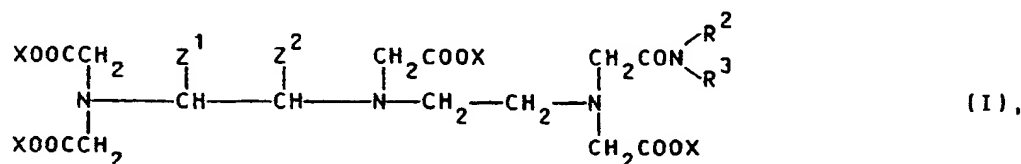
Die Aufgabe, neue diagnostische Methoden zur Erkennung und Lokalisierung gastrointestinaler Erkrankungen, die diese Nachteile nicht besitzen, zur Verfügung zu stellen, wird daher durch die Verwendung der

o.g. Komplexverbindungen und Mittel ebenfalls gelöst.

Auch ohne spezifische Maßnahmen erlaubt ihre Pharmakokinetik die Verbesserung der Diagnose zahlreicher Erkrankungen. Die Komplexe werden zum größten Teil unverändert und rasch wieder ausgeschieden, so daß insbesondere auch im Falle der Verwendung relativ toxischer Metallionen auch bei hoher Dosierung keine schädlichen Wirkungen beobachtet werden.

Die praktische Anwendung der neuen Komplexe wird auch durch deren günstige chemische Stabilität erleichtert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die allgemeinen Formel I gekennzeichnet:



worin

Z^1 und Z^2 jeweils für ein Wasserstoffatom oder den Rest

$-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_6\text{H}_4)_q-(\text{O})_k-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6\text{H}_4)_1-(\text{O})_r-\text{R}$,

worin

m und n die Ziffern 0 - 20,

k , l , q und r die Ziffern 0 und 1 und

R ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls OR^1 -substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder eine CH_2COOR^1 -Gruppe mit R^1 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines C_1 - C_6 -Alkylrestes oder einer Benzylgruppe bedeuten,

R^2 für eine durch eine gegebenenfalls mit einem C_1 - C_6 -Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigte kettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,

R^3 für ein Wasserstoffatom oder für eine gegebenenfalls durch eine gegebenenfalls mit einem C_1 - C_6 -Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigte kettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,

X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-40, 42-44, 49 oder 57-83 stehen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten Z^1 und Z^2 für ein Wasserstoffatom steht, daß - wenn n und l jeweils für die Ziffer 0 stehen - k und r nicht gleichzeitig jeweils die Ziffer 1 bedeuten und daß gewünschtenfalls der Rest der Säuregruppen als Ester oder Amid vorliegt, sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff werden als Komplexbildner und mit mindestens zwei der Substituenten X in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents als Metallkomplexe bezeichnet.

Das Element der oben genannten Ordnungszahl, welches das Zentralion des physiologisch verträglichen Komplexsalzes bildet, kann für den angestrebten Verwendungszweck des erfindungsgemäßen diagnostischen Mittels selbstverständlich auch radioaktiv sein.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so muß das Zentralion des Komplexsalzes paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 58-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Mangan(II)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres sehr starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)- und Eisen(III)-ion.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der Nuklearmedizin muß das Zentralion radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Strontium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium und Iridium.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Element höherer Ordnungszahl ableiten, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein

physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Zentralionen von Elementen der Ordnungszahlen zwischen 21-29, 42, 44, 57-83 enthalten, geeignet sind; dies sind beispielsweise das Lanthan(III)-ion und die oben genannten Ionen der Lanthanidenreihe.

Die für m und n stehenden Ziffern sind bevorzugt 0 bis 5.

- 5 Als Alkylsubstituenten R, R¹ und den in R² gegebenenfalls enthaltenden Alkylsubstituenten kommen geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit bis zu 6, bevorzugt bis zu 4, Kohlenstoffatomen, die im Falle von R gegebenenfalls durch eine oder mehrere, bevorzugt 1 bis 3, Hydroxy- oder C₁-C₆-, bevorzugt C₁-C₄-Alkoxygruppen substituiert sind, infrage.

- 10 Als gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen seien beispielsweise die Methyl-, Hydroxymethyl-, Ethyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl-, 1-(Hydroxymethyl)-ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2- und 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, n-, sek.- und tert.-Butyl-, 2-, 3-, und 4-Hydroxybutyl-, 2- und 3-Hydroxyisobutyl-, Pentyl-, 2-, 3- und 4-Hydroxy-2-methylbutyl-, 2,3,4-Trihydroxybutyl-, 1,2,4-Trihydroxybutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, 2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexylgruppe sowie - im Falle der Hydroxyalkylgruppen - deren C₁-C₆-, bevorzugt C₁-C₄-Alkylderivate, genannt.

- 15 Als bevorzugte Aryl- und Aralkylgruppen R² und R³ seien die Phenyl-, Benzyl- und Isopropylphenylreste genannt.

Bevorzugte Substituenten Z¹ bzw. Z² sind der -CH₂-C₆H₄-OH-, -CH₂-C₆H₄-OCH₃-, -CH₂-C₆H₅-, -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-C₆H₄-OCH₃-, -CH₂-O-CH₂-C₆H₅-, -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-COOH-, -CH₂-C₆H₄-OC₂H₅-, -CH₂-C₆H₄-OC₄H₉-, -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-C₆H₅-Rest.

- 20 Als durch eine gegebenenfalls mit einem C₁-C₆-, bevorzugt C₁-C₄-, Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte (R²) bzw. durch eine dieser gegebenenfalls veresterten Säuregruppen gegebenenfalls (R³) substituierte Reste R² und R³ kommen gesättigte, ungesättigte, gerad-, verzweigt-kettige oder cyclische Alkylgruppen mit bis zu 20 C-Atomen, vorzugsweise mit 5 bis 18 C-Atomen, Aryl- und Aralkylgruppen infrage.

- 25 Beispielsweise genannt seien der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Phenyl-, Benzyl-, 4-carboxy-phenyl-, 1-cyclohexyl-1-carbonsäure-, 1-cyclopentyl-1-carbonsäure-, 2-carboxy-phenyl-, 11-Carboxy-1-undecyl-, 10-Carboxy-1-decyl-, 7-Carboxy-1-heptyl-, 6-Carboxy-1-hexyl-, 5-Carboxy-1-pentyl-, 4-Carboxy-benzyl-, 4-Carboxy-1-cyclohexylmethyl-, 4-Carboxymethyl-phenyl-, 4-(1,1-Dimethylcarboxymethylen)-phenyl-, 4-Sulfo-phenyl-, 10-Sulfo-1-decyl-, 8-Sulfo-1-octyl-, 17-Carboxy-7-heptadecyl-, 7-Carboxy-2-heptyl-, 1-Carboxy-4-phenyl-2-propyl-, 2-Carboxyethyl-, 4-Carboxy-4-but-1-enyl-Rest.

- 30 Die restlichen aciden Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren ersetzt sein. Die entsprechenden Säuregruppen können auch ganz oder teilweise in Ester oder Amide überführt sein.

- 35 Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion, das Magnesiumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morphin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Geeignete Ester sind vorzugsweise diejenigen mit einem C₁-C₆-Alkylrest; genannt seien beispielsweise der Methyl-, Ethyl- und tertiär-Butyl-, Benzyl- und 4-Methoxybenzylrest.

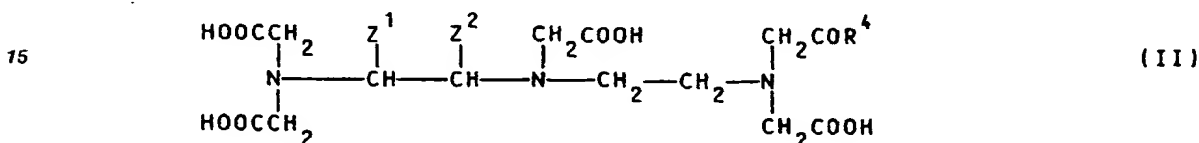
- 45 Sollen die Carbonsäuregruppen zumindest teilweise als Amide vorliegen, so kommen als Reste gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 5 C-Atomen infrage, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Hydroxy- oder C₁-C₄-Alkoxy-Gruppen substituiert sind. Beispielsweise genannt seien die Methyl-, Ethyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl-, 1-(Hydroxymethyl)-ethyl-, Propyl-, Isopropenyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Isobutenyl-, 2-Hydroxybutyl-, 3-Hydroxybutyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-, 3- und 4-Hydroxy-2-methylbutyl-, 2- und 3-Hydroxyisobutyl-, 2,3,4-Trihydroxybutyl-, 1,2,4-Trihydroxybutyl-, Pentyl-, Cyclopentyl- und 2-Methoxyethylgruppe. Der Amidrest kann auch ein unter Einschluß des Amid-Stickstoffs gebildeter heterocyclischer 5- oder 6-Ring sein. Beispielhaft genannt seien: der Pyrrolidiny-, Piperidyl-, Pyrazolidiny-, Pyrrolinyl-, Pyrazolinyl-, Piperazinyl-, Morphinyl-, Imidazolidinyl-, Oxazolidinyl-, Thiazolidinyl-Ring.

- 55 Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen die eingangs geschilderten gewünschten Eigenschaften auf. Darüber hinaus ist überraschenderweise die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Monoamide im Vergleich zu den entsprechenden Bisamiden erhöht. So liegt beispielsweise der LD₅₀-Wert (Ratte) der Verbindung des Beispiels 1b) um den Faktor 3 höher als der entsprechende Wert des vorbekannten (DE-OS 34 01 052.1, Beispiel 2) Bisamids. Zu erwarten aufgrund des Stands der Technik wäre dagegen eine

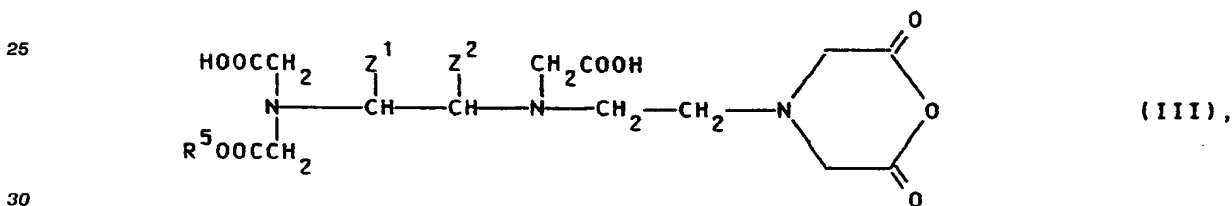
Verschlechterung des LD₅₀-Werts gewesen: so sinkt beispielsweise der LD₅₀ (Maus)- bzw. LD₅₀ (Ratte)-Wert des Bisamids Gadolinium-Komplex der N⁶-Carboxymethyl-N³,N⁹-bis(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure [Europäische Patentschrift Publikations-Nr. 0 130 934, Beispiel 6a)] um 50 bzw. 30 % im Falle des entsprechenden Monoamids (Formel I, Z¹ = Z² = H, R² = -CH₂CH-(OH)CH₂OH, R³ = CH₃).

Die Einführung von Amidgruppen zur Herstellung der Komplexbildner, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff, erfolgt durch partielle Umwandlung von aktivierten Carboxylgruppen in Amidgruppen der - entsprechend dem gewünschten Endprodukt - jeweils geeigneten Pentacarbonsäuren. Für diesen Prozeß kommen alle dem Fachmann bekannten Synthesemöglichkeiten in Betracht.

Ein Beispiel hierfür ist die Umsetzung der Anhydride oder Ester der allgemeinen Formeln II und III



20



worin

Z¹ und Z² die oben angegebenen Bedeutungen haben, R⁴ für den Rest einer aktivierten Carbonylgruppe oder für OR⁵ steht und R⁵ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₆-Alkylrest darstellt, mit Aminosäuren der allgemeinen Formel IV



45 worin

R² und R³ die oben genannten Bedeutungen haben.

Als Beispiele für eine aktivierte Carbonylgruppe seien gemischtes Anhydrid (mit z.B. Chlorameisensäureester) und das Additionsprodukt an Carbodiimide, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) angeführt.

Als geeignete Aminosäuren seien beispielsweise genannt:

50 4-Amino-benzoesäure, 1-Aminocyclohexan-1-carbonsäure, 1-Aminocyclopentan-1-carbonsäure, 2-Aminobenzoessäure, 12-Aminododecansäure, 11-Aminoundecansäure, 8-Aminooctansäure, 7-Aminoheptansäure, 6-Aminohexansäure, 4-Aminomethyl-benzoesäure, trans-4-(Aminomethyl)-cyclohexancarbonsäure, p-Aminophenyllessigsäure, α,α-Dimethyl-p-aminophenyllessigsäure, Sulfanilsäure, 10-Amino-decan-1-sulfonsäure, 8-Amino-octan-1-sulfonsäure, 12-Amino-octadecansäure, 2-Aminooctansäure, 2-Amino-4-phenylbuttersäure, Iminodiethansäure, N-Methylaminobenzol-4-sulfonsäure, 12-Methylamino-dodecansäure, 2-Amino-4-pentensäure.

Die Verseifung gegebenenfalls noch vorhandener Estergruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch alkalische Hydrolyse.

angegebenen Rest steht,

stehen,

in eine Verbindung mit dem für Z^1 und Z^2 angegebenen Rest umwandelt und die Säureschutzgruppen R^6 abspaltet.

- 5 Als Säureschutzgruppen R^6 kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie Trialkylsilylgruppen infrage.

Die Abspaltung der Schutzgruppen R^6 erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren [z.B. E. Wünsch, Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl), Bd. XV/1, 4. Aufl. 1974, S 315 ff] beispielsweise durch
 10 Hydrolyse, Hydrogenolyse oder alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 bis 50 °C. Zur Abspaltung der für die vorliegenden Reaktionen besonders vorteilhaften t-Butylester werden organische oder anorganische Säuren verwendet: Die in einem geeigneten wasserfreien organischen Lösungsmittel gelöste Esterverbindung, vorzugsweise jedoch die gepulverte Trockensubstanz, wird entweder mit Halogenwasserstoff-Lösung in Eisessig, mit Trifluoressigsäure oder
 15 auch Bortrifluorid-diethyletherat in Eisessig versetzt und bei Temperaturen von -10 °C bis 60 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, abgespalten.

Die als Edukte für die Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexverbindungen dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel V sind bekannt (DOS 3 710 730 und dort zitierte Literatur) oder können analog der dort beschriebenen Herstellungsvorschriften synthetisiert werden.

- 20 Für die Umsetzung der bekannten aliphatischen oder aromatischen Hydroxyverbindungen zu den entsprechenden Aryl-alkyl- bzw. Dialkylethern steht eine Reihe von dem Fachmann bekannten Literaturmethoden zur Verfügung (z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, third edition 1985, S. 342 ff).

Dazu werden die Verbindungen der Formel V, wobei R^6 für eine alkali-stabile Säureschutzgruppe steht, in einem polar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dimethylsulfoxid,
 25 gelöst und mit einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, Natriumhydroxid oder Alkali- oder Erdalkalicarbonaten, bei Temperaturen zwischen -30 °C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels versetzt, vorzugsweise jedoch zwischen 0 °C und 60 °C.

Dazu wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

- 30 $Y-(CH_2)_n-(C_6H_4)_1-(O)_r-R$ (VI)

gegeben, wobei Y für ein Nucleofug, wie z.B. Cl, Br, I, $CH_3-C_6H_4SO_3$ oder CF_3SO_3 , steht und die übrigen Indices die gleiche Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel I.

- Die Reaktionszeiten betragen je nach sterischer Hinderung der beteiligten Reste 30 Minuten bis 8
 35 Stunden.

Alternativ zu den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen können sowohl Aryl-alkyl- als auch Dialkylether sehr vorteilhaft durch Phasen-Transfer-Katalyse (Starks and Liotta, Phase Transfer Catalysis, Academic Press, N.Y. 1978, S. 128-138) hergestellt werden.

- Dazu wird die Reaktion in einem Zweiphasengemisch aus wäßriger Base, vorzugsweise 30 %iger
 40 Natronlauge, und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen aprotischen Lösungsmittel durchgeführt. Als Phasen-Transferkatalysatoren kommen die dem Fachmann bekannten Verbindungen infrage, vorzugsweise jedoch Tetraalkylammonium- oder Tetraalkylphosphoniumsalze.

- Will man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit k , n , l und $r = 0$ und R in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms synthetisieren, so ist es möglich, von der entsprechenden unsubstituierten Aminosäure
 45 (z.B. Phenylalanin) ausgehend, die Synthese analog den literaturbekannten Methoden durchzuführen.

- Soll jedoch eine Reihe analoger Verbindungen synthetisiert werden, empfiehlt sich die Darstellung der in DOS 3 710 730 beschriebenen Phenolderivate und die reduktive Entfernung der Phenolfunktion nach dem dem Fachmann bekannten Literaturverfahren. Genannt sei vor allem die Reduktion von Aryl-diethylphosphaten mit Titan, die sich auch in Gegenwart von Estergruppen sehr vorteilhaft durchführen läßt [S.C. Welch et
 50 al., J. Org. Chem. 43. 4797-99 (1978) und dort zitierte Literatur]. Hierbei wird zunächst aus dem phenolischen Edukt durch Umsetzung mit Phosphorsäure-diethylesterchlorid in 70 - bis 100 %iger Ausbeute das entsprechende Aryl-diethylphosphat gebildet, vorzugsweise durch Verwendung von Natriumhydrid als Base in einem polar aprotischen Lösungsmittel. Anschließend wird die Reduktion mit frisch hergestelltem Titanmetall durchgeführt. Vorzugsweise wird zur Herstellung von hochaktivem Titan wasserfreies Titan-
 55 (III)-chlorid durch Magnesium oder Kalium in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Inertgas reduziert.

Zu einer solchen Mischung wird das oben beschriebene Diethylphosphat zugegeben und 2 bis 24 Stunden, vorzugsweise 6 bis 16 Stunden, unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird gegebenenfalls chromatographisch aufgearbeitet. Ebenfalls anwendbar ist die Palladium-katalysierte Reduk-

tion der entsprechenden Aryl-Triflate nach S. Cacchi et al Tetr. Lett. 27, 5541-44 1986).

Die letztendlich so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stellen Komplexbildner dar. Sie können isoliert und gereinigt werden oder ohne Isolierung in Metallkomplexe der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei der Substituenten X in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents überführt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Metallkomplexe erfolgt in der Weise, wie sie in der Deutschen Offenlegungsschrift 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44, 57-83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Säuregruppen erfolgt mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den komplexbildenden Liganden in wäßriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Eine andere Möglichkeit, zu neutralen Komplexverbindungen zu kommen, besteht darin, die verbleibenden Säuregruppen im Komplex ganz oder teilweise in zum Beispiel Ester oder Amide zu überführen. Dies kann durch nachträgliche Reaktion am fertigen Komplex geschehen (z.B. durch erschöpfende Umsetzung der freien Carboxy-Gruppen mit Dimethylsulfat).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure) oder - falls erforderlich - Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder - falls erforderlich - Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) (zum Beispiel Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (zum Beispiel Lecithine, Tween^(R), Myrj^(R)) und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur (zum Beispiel ätherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des

isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 0,1 μMol - 1 Mol/l des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 0,1 μMol - 5 mMol/kg dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt. Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung.

1. für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21 - 29, 42, 44 und 57-83;
2. für die Radiodiagnostik und Radiotherapie in Form ihrer Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21, 27, 29, 31, 32, 37-40, 43, 49, 62-64, 70, 75 und 77.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen, das heißt NMR-Diagnostika müssen 100 bis 1000fach besser wasserlöslich sein als für die NMR-Spektroskopie. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht kovalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol/kg Körpergewicht des erfindungsgemäßen Komplexes, dosiert. Bei einer intravenösen Injektion finden wäßrige Formulierungen der Konzentration 50 $\mu\text{mol/l}$ bis 2 mol/l , vorzugsweise 100 mmol/l bis 1 mol/l , Verwendung. Eine rektale sowie orale Anwendung wird vorzugsweise mit Lösungen der Konzentration 0,1 mmol bis 100 mmol/l oder als Feststoff im entsprechenden Konzentrationsbereich durchgeführt. Die applizierten Volumina sind je nach diagnostischer Fragestellung zwischen 5 ml und 2 l. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo-NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z. B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, beschrieben.

Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co und ^{68}Ga verwendet (Heiss, W.D.; Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in der Radioimmuno- oder Strahlentherapie verwendet werden. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Geeignete β -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga und ^{90}Y . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronenemittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der von R.L. Mills et al. [Nature Vol. 336, (1988), S. 787] vorgeschlagenen Variante der Strahlentherapie bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Mößbauer-Isotop wie beispielsweise ^{57}Fe oder ^{151}Eu ableiten.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und/oder zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung, dem benutzten Metallion und der Art der Methode, z.B. Brachytherapie.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel werden parenteral, vorzugsweise i.v. appliziert.

Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden z.B. in R.W. Kozak et al. TIBTEC, Oktober 1986, 262, diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,1 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,25 - 1 mMol/kg, dosiert.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Earke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler - "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen. Vor allem die Entwicklung neuartiger bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik läßt diese Entwicklung wünschenswert erscheinen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstands.

Beispiel 1

a) 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

15,33 g (38 mmol) N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure (Beispiel 13a der EP 0331 616) werden in Dimethylformamid (DMF) suspendiert und im Eisbad mit 21,07 ml (152 mmol) Triethylamin und 7,65 g (38 mmol) 11-Aminoundecansäure versetzt. Man läßt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen und rührt die Reaktionslösung über Nacht. Nach beendeter Reaktion wird die eventuell noch leicht trübe Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether ausgerührt und anschließend aus Wasser umkristallisiert (17,8 g). Der Ethylester wird in 2N NaOH gelöst und nach 3 Stunden durch Zugabe von Amberlite[®] IR 120 (H⁺) auf pH 7 gestellt. Der Ionenaustauscher wird abgesaugt, das Filtrat gefriergetrocknet (20,1 g) und anschließend in H₂O/Methanol (2:1) über 100 ml Amberlite[®] IR 120 (H⁺) gegeben und das saure Eluat eingeeengt und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 13,0 g (59,3 %) Fp. 168 °C

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 52,07	H 7,69	N 9,72
	C 51,98	H 7,61	N 9,75

b) Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

8,65 g (15 mmol) der in Beispiel 1a beschriebenen Komplexbildnersäure werden in 200 ml H₂O suspendiert und mit 2,72 g (7,5 mmol) Gd₂O₃ versetzt und 60 Minuten auf dem Wasserbad bei 90 °C gehalten. Die Lösung wird über Membranfilter filtriert, eingefroren und gefriergetrocknet. Ausbeute: 11,9 g (quantitativ) H₂O-Gehalt: 9,2 % (Karl-Fischer)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 41,08	H 5,65	Gd 21,52	N 7,67
	C 41,12	H 5,69	Gd 21,37	N 7,59

c) Europiumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

In analoger Weise erhält man aus der in Beispiel 1a beschriebenen Komplexbildnersäure mit Europiumoxid, Eu₂O₃, in quantitativer Ausbeute die Titelverbindung als weißes Pulver mit einem uncharakteristischen Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,52 H 5,58 N 7,56 Eu 22,58
C 40,60 H 5,65 N 7,63 Eu 22,51

d) Eisen-III-komplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

In analoger Weise erhält man aus der in Beispiel 1a beschriebenen Komplexbildnersäure mit Eisen-III-oxid, Fe_2O_3 , in quantitativer Ausbeute die Titelverbindung als braunes Pulver mit einem uncharakteristischen Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 63,19 H 9,33 N 11,79 Fe 11,75
C 63,04 H 9,42 N 11,68 Fe 11,79

e) Wismut-III-komplex der 3,6-Bis-(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

In analoger Weise erhält man aus der in Beispiel 1a beschriebenen Komplexbildnersäure mit Wismut-III-oxid, Bi_2O_3 , in quantitativer Ausbeute die Titelverbindung als braunes Pulver mit einem uncharakteristischen Zersetzungspunkt.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 47,79 H 7,06 N 8,92 Bi 33,26
C 47,83 H 7,11 B 8,88 Bi 33,10

Beispiel 2

a) 6-Carboxymethyl-9-(4-carboxymethyl-phenyl)-carbamoylmethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

Zu einer Suspension von 8,07 g (20 mmol) N^3 -(2,6-Dioxomorpholinoethyl)- N^6 -(ethoxy-carbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 45° C unter Rühren 3,02 g (20 mmol) p-Aminophenylessigsäure, rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur, dampft das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend ab und rührt den Rückstand mit 100 ml Methyl-tert.butyl-ether, saugt ab und trocknet den Rückstand im Vakuum bei 50° C. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit 10 ml Wasser suspendiert. Man versetzt mit 11N Natronlauge bis zum pH 7, wobei die Substanz in Lösung geht. Zur Lösung gibt man 10 g Kieselgel, dampft die Suspension am Rotationsverdampfer ein und gibt den Rückstand auf eine Säule mit 700 g Kieselgel, die mit einer Mischung aus Chloroform-Methanol-Eisessig-Wasser (18-10-4-4) aufgezogen wurde. Man eluiert mit dem gleichen Lösungsmittel und isoliert nach Eindampfen des Eluats 8,3 g öliges Produkt, das zur Entfernung von Natriumionen in 75 ml Wasser gelöst und auf eine Säule aus 75 ml Kationenaustauscher IR 120 gegeben wird. Die Säule wird mit 150 ml Wasser eluiert und die wässrige Lösung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand rührt man mit 50 ml Diethylether, saugt ab, trocknet im Vakuum und erhält 6,2 g der Titelverbindung als weißes Pulver.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 51,98 H 6,18 N 10,10
C 51,81 H 6,33 N 10,18

b) 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(4-carboxymethyl-phenyl)-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

Zu einer Lösung von 5 g des nach Teil a) hergestellten Esters in 20 ml Wasser gibt man 90 ml 1N Natronlauge, läßt 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen und gibt in die Lösung unter Rühren ca. 200 ml Kationenaustauscher IR 120, die Lösung hat danach einen pH-Wert von 2,3. Nach Filtrieren wird die Lösung gefriergetrocknet. Man erhält 3,90 g der Titelverbindung als weißes Pulver.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 50,19	H 5,74	N 10,64
	C 50,03	H 5,71	N 10,72

c) Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(4-carboxymethyl-phenyl)-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

1,053 g (2 mmol) der nach Teil b) hergestellten Substanz werden in 50 ml Wasser mit 362 mg (1 mmol) Gadoliniumoxid 1 Stunde auf 80-85° C erhitzt. Dabei geht das Oxid in Lösung. Man filtriert durch ein 0,1 µ Membranfilter und isoliert die Substanz durch Gefrier Trocknen. Man erhält 1,35 g der Titelverbindung als weißes Pulver.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,82	H 4,00	Gd 23,10	N 8,23
	C 38,57	H 4,40	Gd 22,95	N 8,33

Beispiel 3

a) 6-Carboxymethyl-9-[4-(carboxyisopropyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-trioxaundecandisäure

In Analogie zu Beispiel 2a erhält man aus N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxy-carbonylmethyl)-3,6,-diazaoctandisäure und α,α-Dimethyl-p-aminophenyllessigsäure die Titelverbindung.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 53,60	H 6,57	N 6,92
	C 53,44	H 6,88	N 9,49

b) 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-[4-(carboxyisopropyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

In Analogie zu Beispiel 2b erhält man durch alkalische Verseifung von 6-Carboxymethyl-9-[4-(carboxyisopropyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-3-ethoxycarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure die Titelverbindung.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 51,98	H 6,18	N 10,10
	C 51,79	H 6,35	N 10,01

c) Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-[4-(carboxyisopropyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-3,6,9-triazaundecandisäure

In Analogie zu Beispiel 2c erhält man die Titelverbindung durch Komplexierung des Liganden mit Gadoliniumoxid.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,67	H 4,41	Gd 22,19	N 7,90
	C 40,47	H 4,60	Gd 22,01	N 7,80

Beispiel 4

a) **3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(11-carboxy-1-n-hexyl-undecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure**

15,33 g (38 mmol) N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure (Beispiel 13a der EP 0331 616) werden in 100 ml Dimethylformamid suspendiert und im Eisbad mit 21,07 ml (152 mmol) Triethylamin und 11,36 g (38 mmol) 12-Aminooctadecansäure versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur engt man im Vakuum ein und rührt den Rückstand mit 500 ml Diethylether aus. Man saugt ab und löst das getrocknete Reaktionsprodukt in 50 ml 2n-Natronlauge. Nach dreistündigem Rühren neutralisiert man mit verd. Salzsäure, engt im Vakuum zur Trockene ein und kristallisiert aus Wasser um. Man erhält 15,64 g (61 % d. Th.) eines grauen Pulvers.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 56,95	H 8,66	N 8,30
	C 56,87	H 8,77	N 8,35

b) **Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(11-carboxy-1-n-hexyl-undecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure**

10,12 g (15 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung werden in 200 ml Wasser suspendiert und mit 2,72 g (7,5 mmol) Gadoliniumoxid versetzt. Man erhitzt 60 Minuten auf 90 °C, läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und lyophilisiert die Lösung. Man erhält 12,43 g (quantitativ) der Titelverbindung als weißes Pulver.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 46,36	H 6,69	N 6,76	Gd 18,97
	C 46,31	H 6,75	N 6,68	Gd 18,95

Die Substanz bildet in wässriger Lösung Assoziate mit Human-Serum-Albumin.

Beispiel 5

a) **3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carbethoxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure**

17,85 g (50 mmol) 1,5-Bis(2,6-dioxomorpholino)-3-carboxymethyl-3-azapentan werden in 200 ml Dimethylformamid gerührt und mit 9 ml (50 mmol) Wasser versetzt. Man erwärmt die Lösung 3 Stunden auf 70 °C, kühlt auf 0 °C ab und gibt 36,07 ml (260 mmol) Triethylamin und 10,8 g (50 mmol) 11-Aminoundecansäureethylester zu. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen und die Lösung tropfenweise mit konz. Salzsäure bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach Rühren über Nacht im Eisbad wird der feinkristalline Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Man erhält 14,9 g (65 % der Theorie) der Titelverbindung als weißes Pulver vom Schmelzpunkt 155 - 157 °C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 53,63 H 8,00 N 9,27
C 53,58 H 8,22 N 9,41

b) Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carbethoxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

9,08 g (15 mmol) der in Beispiel 5a) beschriebenen Verbindung werden in 200 ml Wasser suspendiert, mit 2,72 g (7,5 mmol) Gd_2O_3 versetzt und unter Rühren bei Raumtemperatur zur klaren Lösung gebracht. Durch Gefriertrocknung erhält man den Gadoliniumkomplex in quantitativer Ausbeute als weißes Pulver.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 42,73 H 5,98 N 7,38 Gd 20,72
C 42,80 H 5,87 N 7,51 Gd 20,63

Beispiel 6

a) 1,5-Bis(2,6-dioxomorpholino)-2-(4-ethoxybenzyl)-3-carboxymethyl-3-azapentan

52,8 g (100 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)undecandisäure, hergestellt nach EP-Publikations-Nr. 0 405 704 [Beispiel 8b)], werden in 75 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. Man gibt 38 ml Pyridin zu und erwärmt 3 Stunden auf 50 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Rühren über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt, dreimal mit je 200 ml Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Man erhält 40,3 g (82 % der Theorie) der Titelverbindung als weißes Pulver vom Schmelzpunkt 172 - 174 °C.

Analyse

ber.: C 56,21 H 5,95 N 8,55
C 56,35 H 5,88 N 8,60

b) 3,6-Bis(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure und

6,9-Bis(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-3-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

24,6 g (50 mmol) der nach Beispiel 6a) erhaltenen Verbindung werden in 200 ml Dimethylformamid gerührt und mit 9 ml (50 mmol) Wasser versetzt. Man erwärmt die Lösung 3 Stunden auf 70 °C, kühlt auf 0 °C ab und gibt 36,07 ml (260 mmol) Triethylamin und 10,0 g (50 mmol) 11-Aminoundecansäure zu. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser aufgenommen und tropfenweise mit konz. Salzsäure bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach Rühren über Nacht im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Man erhält 21,3 g (60 % der Theorie) des Isomerengemischs als weißes Pulver vom Schmelzpunkt 184 - 186 °C.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 57,45 H 7,66 N 7,88
C 57,38 H 7,80 N 7,95

c) Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure und 6,9-Bis(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)-3-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

10,65 g (15 mol) der in Beispiel 6b) beschriebenen Komplexbildner werden in 200 ml Wasser suspendiert und mit 2,72 g (7,5 mmol) Gd_2O_3 versetzt. Man erhitzt 1 Stunde auf 90 °C, gibt die Lösung über ein Membranfilter und isoliert die Komplexe durch Gefriertrocknung in quantitativer Ausbeute als weißes Pulver.

5

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 47,20 H 5,94 N 6,48 Gd 18,18

C 47,15 H 5,73 N 6,39 Gd 18,30

10

Beispiel 7

15 a) 3,6,9-Triscarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure-[N-methyl-N'-(4-carboxyphenyl)]-monoamid

15,33 g (38 mmol) N^3 -(2,6-Dioxomorpholinoethyl)- N^6 -(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure [Beispiel 13a) der EP 0 331 616] werden in 100 ml Dimethylformamid suspendiert und bei 0 °C mit 21 ml Triethylamin und 5,74 g (38 mmol) 4-N-Methylaminobenzoesäure versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur engt man im Vakuum zur Trockne ein und rührt den Rückstand mit 500 ml Diethylether aus. Man saugt ab und erhält nach Umkristallisieren aus Ethanol 11,9 g (60 % der Theorie) der Titelverbindung als weißes Pulver.

25

Analyse

ber.: C 50,28 H 5,56 N 10,66

C 50,35 H 5,61 N 10,58

30 b) Gadoliniumkomplex des 3,6,9-Triscarboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisäure[N-methyl-N'-(4-carboxyphenyl)]monoamids

7,88 g (15 mmol) der vorstehend beschriebenen Verbindung werden in 200 ml Wasser suspendiert und mit 2,72 g (7,5 mmol) Gd_2O_3 versetzt. Man erhitzt 60 Minuten auf 90 °C, läßt auf Raumtemperatur abkühlen und lyophilisiert die Lösung. Man erhält die Titelverbindung als weißes Pulver mit einem uncharakteristischen Zersetzungsprodukt in quantitativer Ausbeute.

35

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,87 H 3,86 N 8,24 Gd 23,13

40

C 38,81 H 3,94 N 8,31 Gd 23,25

Beispiele für die Darreichungsform

45

Herstellung einer Lösung vom Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbamoylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure

50 365,43 g (0,5 mol) der in Beispiel 1b) beschriebenen Verbindung werden unter Zugabe von 195,22 g (1 mol) N-Methylglucamin in 600 ml Wasser pro injectione (p.i.) gelöst. Nach Zugabe von 3,22 g Monohydrat des Calcium-Trinatriumsalzes der DTPA, $CaNa_3$ DTPA, und 1,21 g Trishydroxymethylaminomethan stellt man mit verd. Salzsäure auf pH 7,0 und füllt mit Wasser p.i. auf 1000 ml auf. Die Lösung wird ultrafiltriert, in Flaschen abgefüllt und hitzesterilisiert.

55 Zusammensetzung eines Pulvers zur oralen Applikation

12,8 g (35 mmol) der in Beispiel 1b) beschriebenen Verbindung

12,0 g Saccharose

0,5 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres

0,001 g Aromastoffe

Beispiel für eine in-vivo-NMR-Diagnostik

Einem Versuchstier (Ratte, Stamm Lew/Mol, ♀, 155 g) wurde 2 Wochen vor dem Versuch eine Zellsuspension des Brown-Pearce Tumors in die Leber injiziert. Bei der angewandten Methode bedarf es etwa 2 Wochen, bis der Tumor die für die Untersuchung erwünschte Größe von 0,5 - 1 cm³ erreicht hat.

Für den Versuch wurde das Tier narkotisiert (Rompun + Ketavet) und anschließend für die Applikation des Kontrastmittels ein Katheter in die Schwanzvene gelegt.

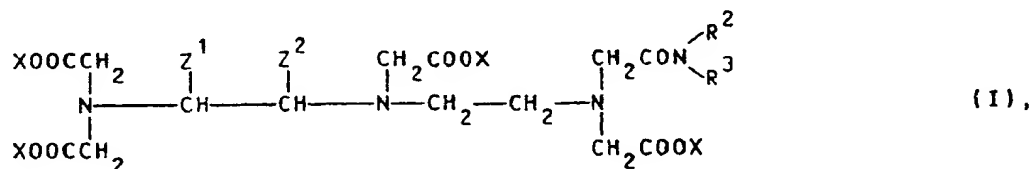
Das Imaging erfolgte in einem MRI-Experimentalgerät der Firma General Electric (Feldstärke 2 Tesla). Das erste Bild wurde ohne Kontrastmittel mit einer T₁-gewichteten Spin-Echo-Sequenz (TR = 400 msec, TE = 20 msec, Schichtdicke 3 mm) erstellt. Die Leber erscheint mit der erwarteten (normalen) Signalintensität; der Tumor ist isodens und nicht abgrenzbar. Danach erfolgte die Kontrastmittelgabe [Gadoliniumkomplex der 3,6-Bis(carboxymethyl)-9-(10-carboxydecylcarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure, Beispiel 1b)] durch den Venenkatheter mit einer Dosis von 0,1 mmol Gd/kg (Konz. der Lösung 0,05 mmol/ml in 0,9 % NaCl, also einer z.B. bei dem Handelspräparat Magnevist^(R) klinisch üblichen Dosis), Bild Nr. 2 wurde 60 Minuten nach Kontrastmittelgabe unter sonst gleichen Bedingungen wie Bild Nr. 1 aufgenommen. Das Leberparenchym erscheint jetzt sehr hell, und man erkennt deutlich den Tumor, der wesentlich dunkler im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe ist. Dies bedeutet, daß das Kontrastmittel in hohem Maße in der Leber angereichert wird, im Tumor hingegen nicht. Insofern bietet sich hier für die Diagnostik von Lebertumoren ein erheblicher Vorteil gegenüber dem bisher einzigen auf dem Markt befindlichen Kontrastmittel für die Kernspintomographie Magnevist^(R).

Des weiteren zeigt sich anhand des sehr starken Enhancements des Magens im Bild Nr. 2, daß die Substanz offenbar auch in den Magen sezerniert wird. Dies bietet weitere diagnostische Möglichkeiten im Hinblick auf eine bessere Abgrenzung von Leber und Magen.

In einem weiteren Tier (Ratte, Stamm Lew/Mol, ♀, 200 g) wurde das gleiche Kontrastmittel oral mit einer p.o.-Sonde in einer Dosis von 0,5 mmol Gd/kg (Konzentration der Lösung 0,033 mmol/ml, in 0,9 % NaCl) verabreicht. 30 Minuten nach Applikation wurde das Tier narkotisiert und unter gleichen Bedingungen untersucht wie im ersten Fall beschrieben. Bereits 45 Minuten (Bild 3) nach Applikation deutet sich ein leichter Signalanstieg in der Leber an. 180 Minuten nach Applikation (Bild 4) erkennt man ein deutliches Enhancement in der Leber, was darauf hindeutet, daß die Substanz nach oraler Applikation im Dünndarm resorbiert wird und zum großen Teil sofort wieder von der Leber aufgenommen wird. Dieser Befund deckt sich sehr gut mit den pharmakokinetischen Daten. Es folgt, daß also auch mit einer oralen Gabe des Kontrastmittels eine Lebertumordiagnostik möglich ist.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

Z¹ und Z² jeweils für ein Wasserstoffatom oder den Rest

-(CH₂)_m-(C₆H₄)_q-(O)_k-(CH₂)_n-(C₆H₄)_l-(O)_r-R,

worin

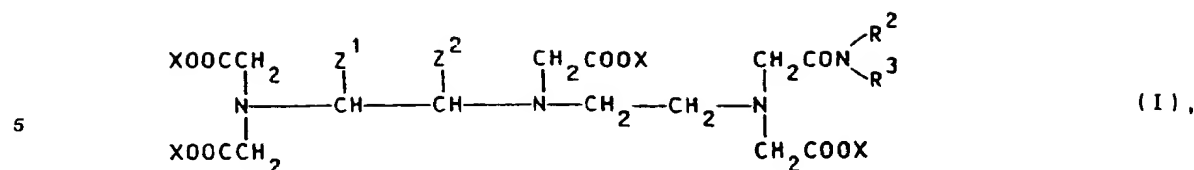
m und n die Ziffern 0 - 20,

k, l, q und r die Ziffern 0 und 1 und

R ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls OR¹-substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder eine CH₂COOR¹-Gruppe mit R¹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines C₁-C₆-Alkylrestes oder einer Benzylgruppe bedeuten,

R² für eine durch eine gegebenenfalls mit einem C₁-C₆-Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder ver-

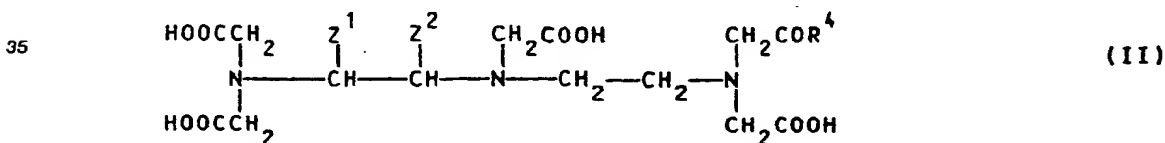
- zweigkettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,
- R^3 für ein Wasserstoffatom oder für eine gegebenenfalls durch eine gegebenenfalls mit einem C₁-C₆-Alkyl- oder Benzylrest veresterte Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigkettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,
- X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-40, 42-44, 49 oder 57-83 stehen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten Z^1 und Z^2 für ein Wasserstoffatom steht, daß - wenn n und l jeweils für die Ziffer 0 stehen - k und r nicht gleichzeitig jeweils die Ziffer 1 bedeuten und daß gewünschtenfalls der Rest der Säuregruppen als Ester oder Amide vorliegt, sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide.
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei der Substituenten X Metallionenäquivalente mindestens eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-83 oder mindestens eines Radionuklids eines Elements der Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70 oder 77 sind.
 3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z^1 und Z^2 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen.
 4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z^1 für ein Wasserstoffatom und Z^2 für den Rest $-(CH_2)_m-(C_6H_4)_q(O)_k-(CH_2)_n-(C_6H_4)_1-(O)_r-R$ steht.
 5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z^2 für ein Wasserstoffatom und Z^1 für den Rest $-(CH_2)_m-(C_6H_4)_q(O)_k-(CH_2)_n-(C_6H_4)_1(O)_r-R$ steht.
 6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z^1 bzw. Z^2 für die Reste $-CH_2-C_6H_4-OH$, $-CH_2-C_6H_4-OCH_3$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-C_6H_4-OCH_3$, $-CH_2-O-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COOH$, $-CH_2-C_6H_4-OC_2H_5$, $-CH_2-C_6H_4-OC_4H_9$, $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-C_6H_5$ steht.
 7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 bzw. R^3 für den Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Phenyl-, Benzyl-, 4-carboxy-phenyl-, 1-cyclohexyl-1-carbonsäure-, 1-cyclopentyl-1-carbonsäure-, 2-carboxy-phenyl-, 11-Carboxy-1-undecyl-, 10-Carboxy-1-decyl-, 7-Carboxy-1-heptyl-, 6-Carboxy-1-hexyl-, 5-Carboxy-1-pentyl-, 4-Carboxy-benzyl-, 4-Carboxy-1-cyclohexylmethyl-, 4-Carboxymethyl-phenyl-, 4-(1,1-Dimethylcarboxymethylen)-phenyl-, 4-Sulfo-phenyl-, 10-Sulfo-1-decyl-, 8-Sulfo-1-octyl-, 17-Carboxy-7-heptadecyl-, 7-Carboxy-2-heptyl-, 1-Carboxy-4-phenyl-2-propyl-, 2-Carboxyethyl-, 4-Carboxy-4-but-1-enyl-Rest stehen.
 8. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
 9. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die NMR-, Röntgen-, Radio-Diagnostik, Radio- oder Strahlen-Therapie.
 10. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die NMR-Diagnostik des Magen-Darm-Traktes, des renalen und hepatobiliären Systems.
 11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



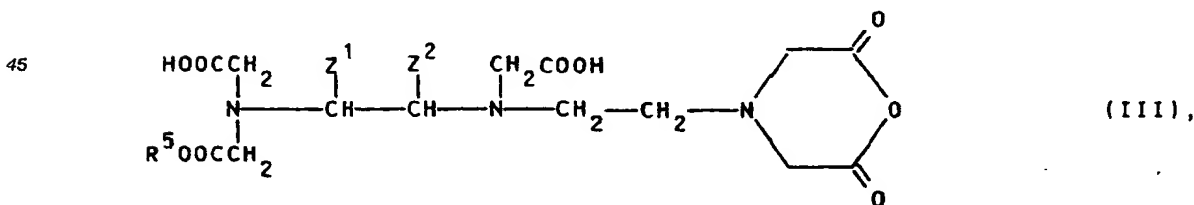
worin

- 10 Z^1 Und Z^2 jeweils für ein Wasserstoffatom oder den Rest $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_6\text{H}_4)_q-(\text{O})_k-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_6\text{H}_4)_1-(\text{O})_r-\text{R}$,
 worin
 m und n die Ziffern 0 - 20,
 k, l, q und r die Ziffern 0 und 1 und
 15 R ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls OR^1 -substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder eine CH_2COOR^1 -Gruppe mit R^1 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines C_1 - C_6 -Alkylrestes oder einer Benzylgruppe bedeuten,
 R^2 für eine durch eine Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,
 20 R^3 für ein Wasserstoffatom oder für eine gegebenenfalls durch eine Carboxyl- oder Sulfongruppe substituierte gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, Aryl- oder Aralkylgruppe,
 X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-40, 42-44, 49 oder 57-83 stehen, mit der Maßgabe, daß
 25 mindestens einer der Substituenten Z^1 und Z^2 für ein Wasserstoffatom steht, daß - wenn n und 1 jeweils für die Ziffer 0 stehen - k und r nicht gleichzeitig jeweils die Ziffer 1 bedeuten und daß gewünschtenfalls der Rest der Säuregruppen als Ester oder Amid vorliegt, sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen
 30 Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide.

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III



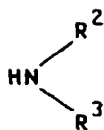
40



50

worin

- Z^1 und Z^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 R^4 für den Rest einer aktivierten Carbonylgruppe oder für OR^5 steht und
 55 R^5 ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_6 -Alkylrest darstellt, mit Aminosäuren der allgemeinen Formel IV



(IV),

5 worin

R² und R³ die oben genannten Bedeutungen haben,

10 umsetzt, die so erhaltenen Komplexbildnersäuren der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-40, 42-44, 49 oder 57-83 umsetzt und anschließend, falls gewünscht, noch vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert bzw. die entsprechenden Säuregruppen ganz oder

15 teilweise in Ester oder Amide überführt.

12. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser, physiologischer Salzlösung oder Proteinlösung gelöste oder suspendierte Komplexverbindung, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.

20

25

30

35

40

45

50

55

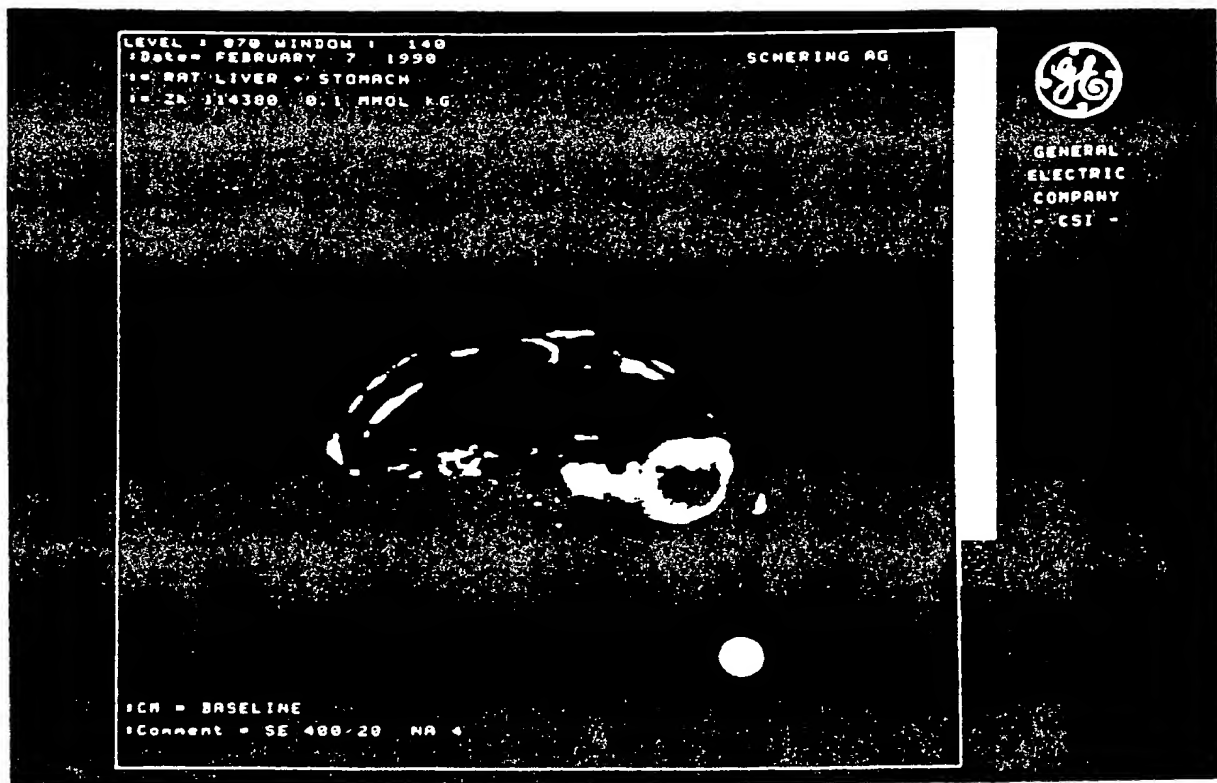


Bild 1

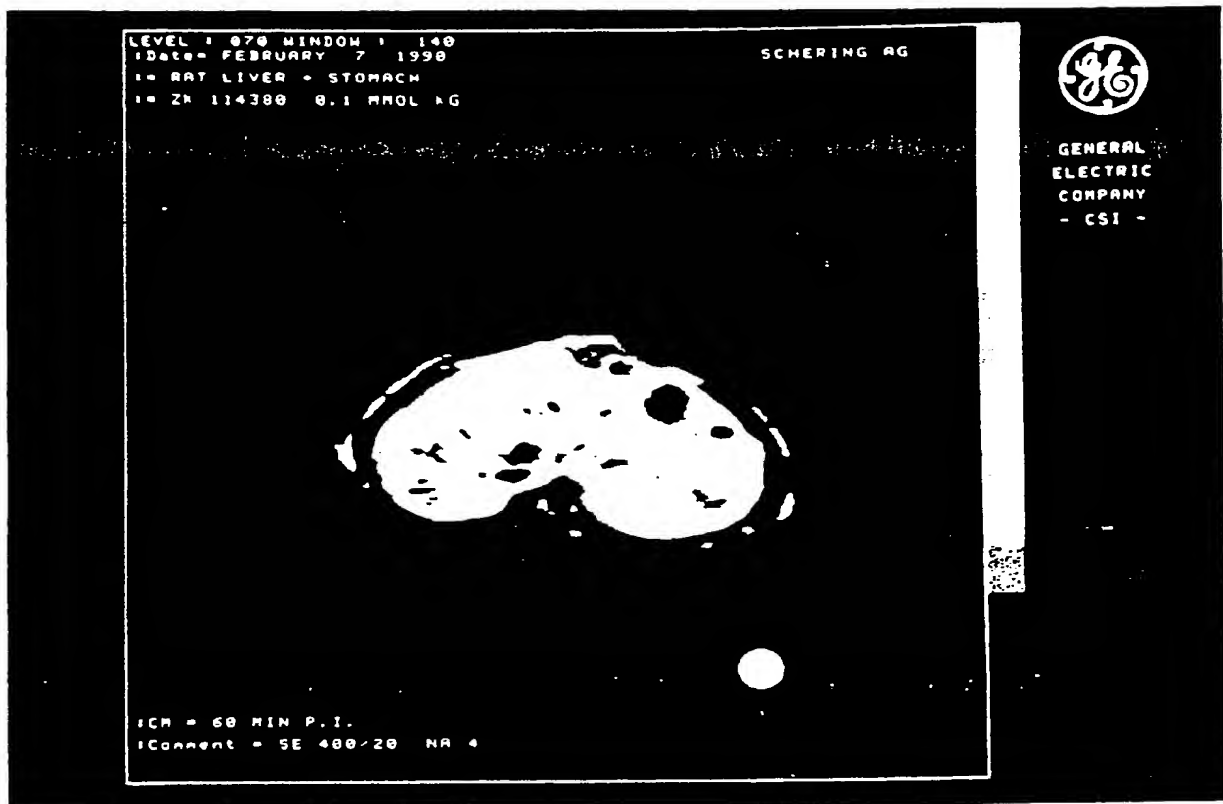


Bild 2

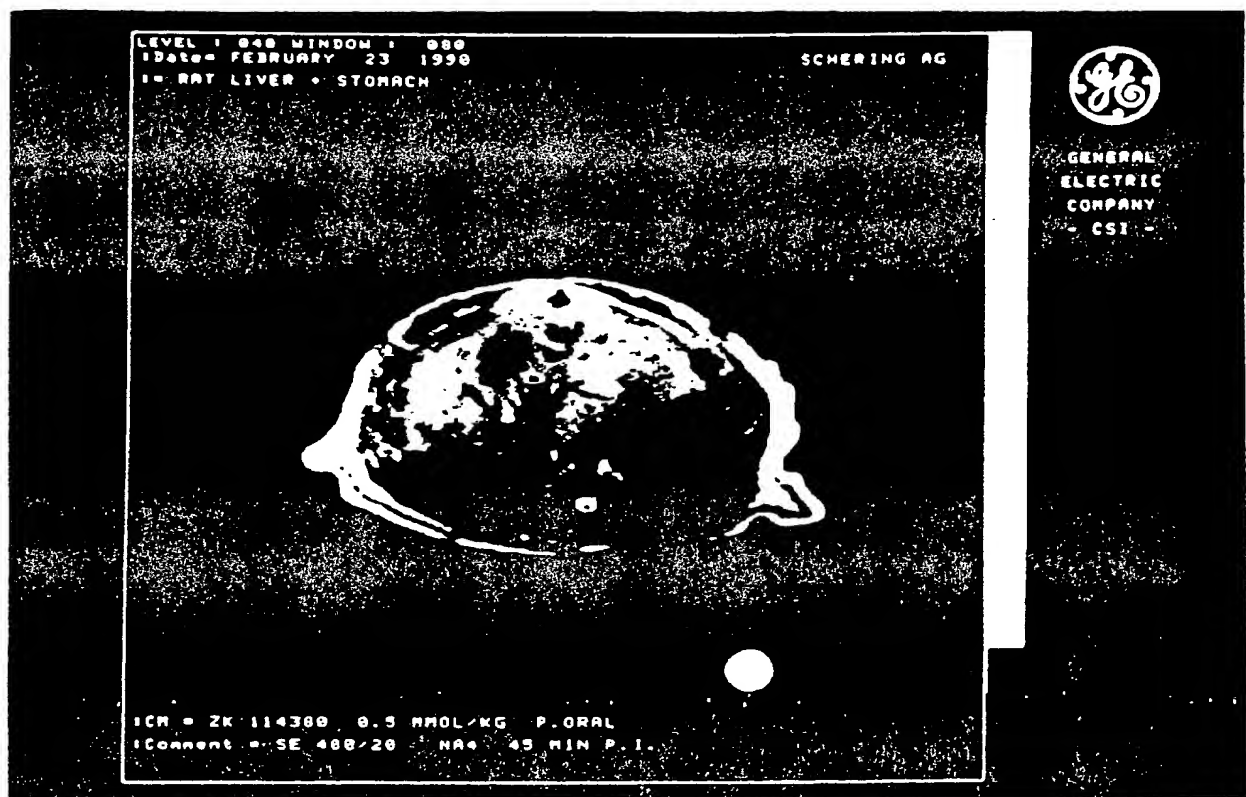


Bild 3

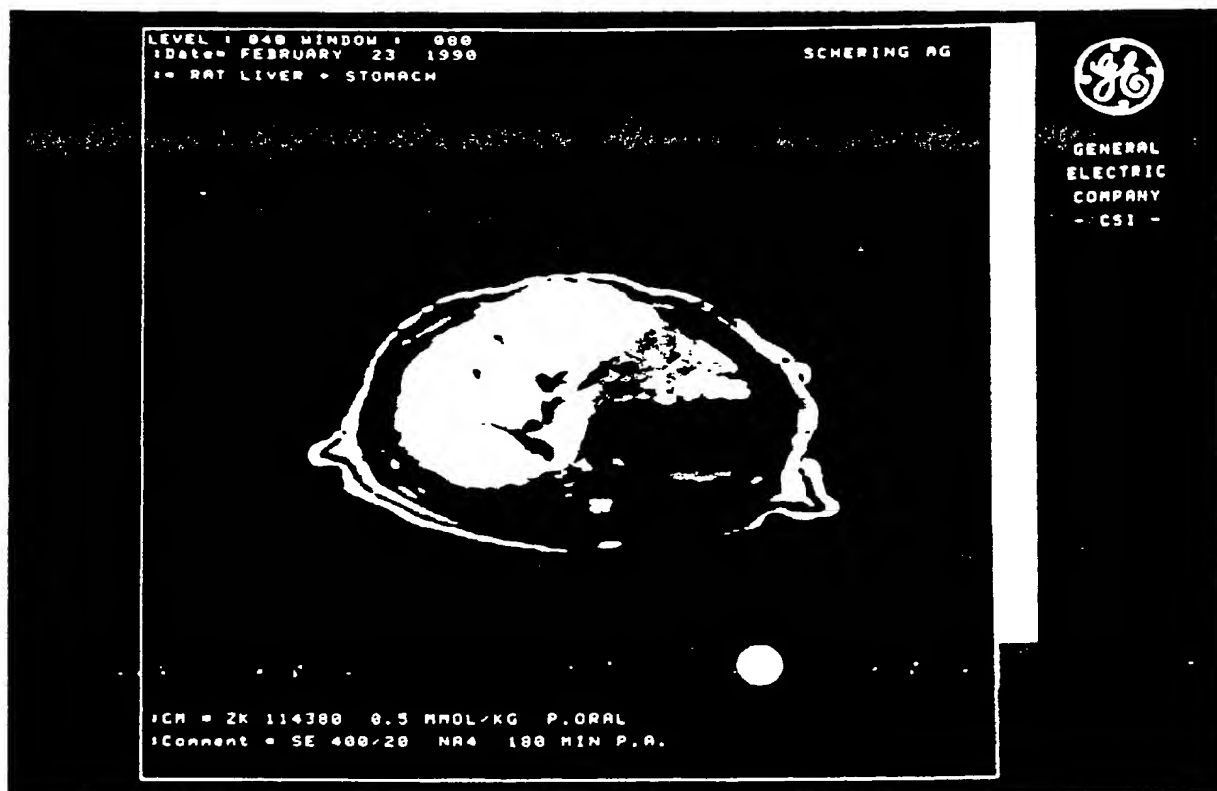


Bild 4



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 25 0089

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 263 059 (SCHERING AG.) * das ganze Dokument *	1-12	C 07 C 237/04 C 07 C 237/12 C 07 C 309/15
A,P	EP-A-0 405 704 (SCHERING AG.) * das ganze Dokument *	1-12	C 07 C 309/51 A 61 K 49/00 A 61 K 49/02
A,D	EP-A-0 130 934 (SCHERING AG.) * das ganze Dokument *	1-12	A 61 K 49/04
A,D	WO-A-8 807 521 (SCHERING AG.) * Ansprüche 1-15 & DE-A-3710730 *	1-12	
A	GB-A-2 060 623 (ANALYTICAL RADIATION CORPORATION) * Seite 7, Zeilen 14 - 22; Ansprüche 1-20 *	1,12	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Berlin		06 Juni 91	RUFET J.M.A.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BEST AVAILABLE COPY